

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Seiring meningkatnya usia maka penyakit kronis juga meningkat, sehingga usia lanjut lebih banyak membutuhkan terapi dengan obat untuk penatalaksanaan berbagai penyakit yang diderita (Vestal dan Gurwitz, 2000). Hipertensi adalah suatu penyakit yang prevalensinya meningkat dengan bertambahnya usia. Sebanyak 90 % usia dewasa dengan tekanan darah normal berkembang menjadi hipertensi tingkat satu (Magill dkk., 2003).

Prevalensi hipertensi di dunia diperkirakan sebesar 1 miliar jiwa dan hampir 7,1 juta kematian setiap tahunnya akibat hipertensi atau sekitar 13 % dari total kematian. Data dari *The National and Nutrition Examination Survey* (NHANES) menunjukkan bahwa terdapat 50 juta atau lebih orang Amerika memiliki tekanan darah tinggi yang memerlukan pengobatan. Di negara berkembang seperti Indonesia, terdapat beban ganda dari prevalensi penyakit hipertensi dan penyakit kardiovaskular lain bersama-sama dengan penyakit infeksi dan malnutrisi (Sani, 2008). Hasil Survei Rumah Tangga menunjukkan peningkatan penyakit kardiovaskular, yaitu 5 % (SKRT 1980), 9,97 % (SKRT 1986), 16,0 % (SKRT 1992), 18,9 % (SKRT 1995), 26,4 % (SKRT 2001). Hipertensi merupakan yang paling tinggi prevalensinya dari penyakit kardiovaskular (Hasurungan, 2002).

Hipertensi merupakan tekanan darah yang sangat tinggi dan konstan, yang dapat merusak lapisan pembuluh darah yang rapuh dan menyebabkan gangguan aliran ke jaringan. Hal ini menyebabkan regangan berlebihan pada otot jantung, meningkatkan konsumsi oksigen miokardium

dan membuat otot jantung berisiko mengalami bahaya. Hipertensi dapat disebabkan oleh neurostimulasi pembuluh darah yang menyebabkannya berkontraksi dan meningkatkan tekanan, atau disebabkan oleh meningkatnya volume darah yang ada di dalam sistem. Pada sebagian besar kasus, penyebab hipertensi tidak diketahui, dan terapi obat untuk mengatasinya bertujuan mengubah salah satu atau lebih reflex normal yang mengendalikan tahanan vaskular atau kekuatan kontraksi otot jantung (Karch, 2010).

Sebagian besar usia lanjut yang didiagnosis hipertensi pada akhirnya menjalani terapi menggunakan obat anti-hipertensi. Pengobatan hipertensi secara farmakologi pada usia lanjut sedikit berbeda dengan usia muda karena adanya perubahan-perubahan fisiologis akibat proses menua. Perubahan fisiologi yang terjadi pada usia lanjut menyebabkan konsentrasi obat menjadi lebih besar, waktu eliminasi obat menjadi panjang, terjadi penurunan fungsi dan respon dari organ, adanya berbagai penyakit lain, adanya obat-obat untuk penyakit-penyakit penyerta yang sementara dikonsumsi harus diperhitungkan dalam pemberian obat anti-hipertensi (Bakri, Suhardjono, dan Djafar, 2001). Perubahan sistem biologis pada usia lanjut akan mempengaruhi proses interaksi molekul obat yang pada akhirnya mempengaruhi kemanfaatan klinik dan keamanan farmakoterapi. Frekuensi terjadinya efek samping pada kelompok usia lanjut lebih tinggi dibandingkan populasi pada umumnya (Santoso, 2001). Selain itu pasien usia lanjut merupakan salah satu pasien yang rentan terhadap interaksi obat (Fradgley, 2003).

Kaptopril merupakan senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE inhibitor) yang banyak digunakan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi karena efektifitas yang baik dan toksisitasnya yang rendah (Kadin, 1982). Kaptopril

mempunyai waktu paruh biologis satu sampai tiga jam dengan dosis sekali pakai 12,5-25 mg dua sampai tiga kali sehari, dosis maksimum 150 mg sehari. Kaptopril mudah larut dalam air dan mudah teroksidasi pada pH usus, sehingga perlu diperhatikan strategi pengembangan tablet kaptopril lepas lambat yang cukup kuat menahan pelepasan obat dan dapat bertahan dalam lambung dalam waktu yang cukup lama, karena itu sediaan lepas lambat dari kaptopril dianggap dapat memberikan manfaat yaitu dapat mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga kepatuhan pasien dapat ditingkatkan, keefektifan pengobatan dapat tercapai, dan mengurangi efek samping (Seta, 1988).

Tablet merupakan bahan obat dalam bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan tambahan farmasetika yang sesuai. Tablet-tablet dapat berbeda dalam ukuran, bentuk, kekerasan, ketebalan, daya hancurnya dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya. Kebanyakan tablet digunakan pada pemberian oral, dan kebanyakan dari tablet ini dibuat dengan penambahan zat warna, zat pemberi rasa, dan lapisan-lapisan dalam berbagai jenis (Ansel, 2013).

Floating Drug Delivery System (FDDS) atau sediaan tablet mengapung adalah suatu sistem yang mampu memperpanjang waktu tinggal sediaan di lambung. Sistem penghantaran obat ini memiliki kerapatan massa yang kurang dari cairan lambung tanpa mempengaruhi pengosongan lambung. Mekanisme kerja dari FDDS adalah sediaan akan mengapung di lambung, kemudian obat ini dirilis perlahan. Setelah pelepasan obat, residu akan dikeluarkan dari lambung. Pengapungan sistem FDDS dapat dicapai dengan menggabungkan ruang tempat pengapungan obat dengan gas inert, udara, atau dengan cara *vacum*. Kelebihan dari sistem ini adalah mampu meningkatkan bioavailabilitas dan mengurangi limbah obat. Namun, sistem

ini terbatas untuk obat yang memiliki absorpsi yang baik di lambung atau usus halus bagian atas dan tidak bersifat mengiritasi lambung (Narang, 2011).

Sistem eferfesen menggunakan matriks seperti metilselulosa dan kitosan dan berbagai macam senyawa eferfesen, misalnya natrium bikarbonat, asam tartrat dan asam sitrat. Ketika kontak dengan cairan lambung akan menghasilkan gas CO₂ dan selanjutnya akan membantu penetrasi cairan ke dalam tablet dan kemudian tablet akan mengembang. Sedangkan pada sistem *non-eferfesen* mampu membentuk gel dan mudah mengembang setelah kontak dengan cairan lambung ketika udara terperangkap dalam matriks sehingga obat mengapung dan mencapai kepadatan massal kurang dari 1. Matriksnya yang digunakan berupa golongan selulosa *hydrocolloids* (misalnya hidroksil etil selulosa, hidroksil propil selulosa, hidroksipropil metil selulosa [HPMC] dan natrium karboksi metil selulosa), polisakarida atau matriks pembentukan polimer (misalnya, polikarbopil, poliacrilates, dan polistirene) (Narang, 2011).

Dalam penelitian ini, sediaan lepas lambat yang dibuat adalah sediaan lepas lambat tablet kaptopril dengan sistem matriks amilum kulit pisang agung. Amilum atau pati ialah polimer D-glukosa atau jenis polisakarida karbohidrat kompleks yang berfungsi untuk menyimpan kelebihan glukosa (sebagai produk fotosintesis) dalam jangka panjang (Johari dan Rahmawati, 2006). Amilum ditemukan sebagai karbohidrat simpanan dalam tumbuh-tumbuhan, misalnya ketela pohon, pisang, jagung dan lain-lain (Poedjiadi, 1994). Amilum umumnya hanya digunakan dalam sediaan padat seperti tablet sebagai bahan pengisi, penghancur, dan pengikat setelah berbentuk pasta kanji bagi tablet yang dibuat dengan cara granulasi basah (Lachman dkk., 1994). Herman dan Remon (1989) menemukan bahwa pregelatinasi pati sempurna yang kandungan amilosa

maksimum 25% dapat membentuk lapisan gel yang kuat sehingga dapat digunakan dalam tablet dengan pelepasan yang diperpanjang (*sustained release*). Hasil analisis kimia menunjukkan bahwa komposisi kulit pisang banyak mengandung air yaitu 68,90% dan karbohidrat (zat pati) sebesar 18,50% (Anonymous, 1978).

Untuk sediaan tablet lepas lambat dengan sistem *floating* eferfesen maka dibutuhkan bahan yang dapat menghasilkan gas atau *gas-generating agent*, sehingga dapat memberikan kemampuan untuk mengapung. Sediaan mengapung dapat dicapai dengan cara meringankan bobot jenis sediaan sehingga lebih kecil dari bobot jenis cairan lambung (Zou, Jiang, Kong dan Gao, 2008; Bardonnnet *et all.*, 2006; Jimanez-Martinez, Quirino-Barreda dan Villafuerte-Robles, 2008). Pembawa yang dapat digunakan adalah polimer yang bersifat ringan yang juga dapat mempengaruhi pelepasan obat dari sediaan (Burns, 1998; Garg dan Gupta, 2008; Timmermas dan Moes, 1990). Hal ini dapat diberikan dengan menggunakan natrium bikarbonat sebagai gas generating agent dan kombinasi hidroksipropil methyl selulosa (HPMC-K4M) – amilum kulit pisang agung sebagai matriks tablet.

HPMC merupakan eksipien yang bersifat hidrofilik yang akan mempercepat kontak dengan medium sehingga meningkatkan kecepatan pelarutan. Selain dapat membentuk lapisan gel, HPMC pada konsentrasi tinggi dapat menahan pelepasan obat dari sediaan tablet sekaligus juga berfungsi sebagai matriks tablet mengapung. Laju hidrasi HPMC meningkat dengan bertambahnya gugus hidroksipropil. Kecepatan hidrasi berpengaruh kepada kecepatan waktu apung. Makin cepat sediaan menyerap air, maka semakin cepat sediaan tersebut mengapung (Wikarsa dan Valentina, 2011). Maka dari itu diharapkan kombinasi HPMC K4M dengan Amilum Kulit Pisang Agung dapat meningkatkan laju terbasahi oleh air karena karakteristik dari HPMC K4M sendiri yang bersifat hidrofilik dan kelarutan

Amilum dalam air yang sangat baik sehingga saat medium kontak dengan air akan mempercepat laju pengapungan dengan bantuan lapisan gel oleh HPMC K4M.

Gas generating agent yang digunakan adalah natrium bikarbonat yang dapat membentuk gas karbondioksida (CO_2). Gas tersebut akan terperangkap oleh lapisan gel yang terbentuk dari hidrasi matrik sehingga dapat membentuk tablet yang mempunyai kemampuan mengapung pada medium pendisolusinya (Narendra *et al.*, 2006). Metode optimasi yang digunakan adalah desain faktorial sehingga dapat diketahui efek masing-masing faktor serta interaksinya dan dapat ditentukan formula optimum.

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi dengan perbandingan proporsi campuran amilum kulit pisang agung-HPMC K4M dengan kombinasi 4:1 dan 5:1 sebagai matriks tablet lepas lambat kaptopril dan natrium bikarbonat dengan konsentrasi 5% dan 7,5% sebagai *floating agent*, *flocel* 101 sebagai bahan pengisi, PVP K-30 sebagai bahan pengikat, magnesium stearat sebagai *lubricant* dengan menggunakan metode desain faktorial untuk memperoleh formula optimum menggunakan 2 faktor yaitu kombinasi amilum kulit pisang agung-HPMC K4M dan konsentrasi natrium bikarbonat terhadap mutu fisik tablet (kekerasan tablet dan kerapuhan tablet), *floating lag time*, *floating time*, dan pelepasan obat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah diuraikan, maka permasalahan ini dirumuskan sebagai berikut:

- Bagaimana pengaruh rasio amilum kulit pisang agung - HPMC K4M dan konsentrasi natrium bikarbonat sebagai *floating agent* terhadap mutu fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan), pelepasan obat dari tablet *floating* kaptopril, *floating time*, dan *floating lag time*.

- Bagaimana formula optimum tablet *floating* kaptopril yang menggunakan amilum kulit pisang agung - HPMC K4M dan natrium bikarbonat sebagai *floating agent* yang memiliki mutu fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan), pelepasan obat dari tablet *floating* kaptopril, *floating time*, dan *floating lag time* yang memenuhi persyaratan.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan permasalahan di atas maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Mengetahui pengaruh rasio amilum kulit pisang agung - HPMC K4M dan konsentrasi natrium bikarbonat sebagai *floating agent* terhadap mutu fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan), pelepasan obat dari tablet *floating* kaptopril, *floating time*, dan *floating lag time*.
- Memperoleh formula optimum tablet *floating* kaptopril yang menggunakan amilum kulit pisang agung - HPMC K4M dan natrium bikarbonat sebagai *floating agent* yang memiliki mutu fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan), pelepasan obat dari tablet *floating* kaptopril, *floating time*, dan *floating lag time* yang memenuhi persyaratan.

1.4 Hipotesis Penelitian

Adapun hipotesa dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Rasio amilum kulit pisang agung - HPMC K4M dan konsentrasi natrium bikarbonat sebagai *floating agent* memiliki pengaruh terhadap mutu fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan), pelepasan obat dari tablet *floating* kaptopril, *floating time*, dan *floating lag time*.

- Dapat diperoleh formula optimum tablet *floating* kaptopril yang menggunakan amilum kulit pisang agung - HPMC K4M pada perbandingan tertentu dan natrium bikarbonat pada konsentrasi tertentu sebagai *floating agent* untuk menghasilkan tablet *floating* yang memenuhi persyaratan mutu fisik tablet (kekerasan dan kerapuhan), pelepasan obat dari tablet *floating* kaptopril, *floating time*, dan *floating lag time*.

1.5 Manfaat Penelitian

Secara umum manfaat dari penelitian ini adalah meningkatkan pemanfaatan amilum yang berasal dari kulit pisang agung dan mengembangkan formula sediaan lepas lambat yang dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat, sehingga efek farmakologi obat tercapai dengan menggunakan matriks amilum kulit pisang agung.